

⑬ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication : 2 729 050
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

⑫ N° d'enregistrement national : 95 02134

⑮ Int Cl⁶ : A 01 N 31/02, A 61 K 7/00, 7/48, 47/10, A 23 L
3/349(A 01 N 31/02, 31:14)

⑫ DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

⑫ Date de dépôt : 23.02.95.

⑬ Priorité :

⑪ Demandeur(s) : L'OREAL SOCIETE ANONYME —
FR.

⑫ Inventeur(s) : VAN LEEUWEN ALEXANDRA
VICTORIA.

⑬ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 12.07.96 Bulletin 96/28.

⑭ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑮ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑫ Titulaire(s) :

⑬ Mandataire : L'OREAL

⑮ COMPOSITIONS RESISTANT A LA DEGRADATION MICROBIENNE.

⑮ L'invention concerne de nouvelles compositions, en particulier cosmétiques, dermatologiques, pharmaceutiques ou alimentaires, résistant à, ou permettant de lutter contre, la dégradation microbienne, et comprenant dans un véhicule physiologiquement acceptable, un système à activité microbicide contenant au moins un polyol en C₃-C₆ en association avec au moins un mono(C₃-C₆)alkyl-ou C₃-C₆alcényléther de glycérol, ledit système étant par ailleurs exempt d'agents conservateurs classiques et ne contenant pas plus de 15% de monoalcool(s) aliphatique(s).

Ces compositions présentent l'avantage de bien se conserver sans devoir courir à l'utilisation d'agents conservateurs.

FR 2 729 050 - A1



COMPOSITIONS RESISTANT A LA DEGRADATION MICROBIENNE

- 5 La présente invention concerne de nouvelles compositions, en particulier cosmétiques, dermatologiques, pharmaceutiques ou alimentaires, résistant à, ou permettant de lutter contre, la dégradation microbienne, et comprenant dans un véhicule physiologiquement acceptable, un système à activité microbicide contenant au moins un polyol en C₂-C₆ en association avec au moins un
10 mono(C₃-C₉)alkyl-ou (C₃-C₉)alcényléther de glycérol, ledit système étant par ailleurs exempt d'agents conservateurs classiques et ne contenant que des quantités limitées, ou nulles, de monoalcool(s) aliphatique(s).

- 15 Pour assurer la conservation de nombreuses compositions, en particulier des compositions cosmétiques, dermatologiques, pharmaceutiques ou alimentaires, on introduit généralement dans ces dernières, un ou plusieurs agents conservateurs qui permettent de les protéger de la dégradation engendrée par les microorganismes tels que les bactéries, les levures, ou autres.

- 20 Les agents conservateurs les plus couramment employés sont des composés organiques de synthèse parmi lesquels on peut citer, par exemple, l'acide salicylique et ses sels, l'acide sorbique et ses sels, l'acide parahydroxybenzoïque, ses sels et ses esters, le 2-bromo 2-nitro 1,3-propanediol (Bronopol), l'imidazolidinyl urée ou le 2-phénoxyéthanol.

- 25 D'une manière générale, la plupart des conservateurs classiquement utilisés ou utilisables à ce jour sont régulièrement inscrits sur des listes positives de substances autorisées (voir par exemple la Directive Cosmétique de la C.E.E. 76/768-Annexe VI-Conservateurs-de mars 1993)

- 30 Or, la tendance actuelle, et la législation y afférente, évoluent de plus en plus vers la suppression de ces composés car ils ne sont pas tous totalement dépourvus de toxicité ou d'effets indésirables.

- 35 On sait par ailleurs qu'il est possible d'obtenir des compositions présentant une activité microbicide en introduisant dans ces dernières des quantités relativement élevées de monoalcools, en particulier de l'alcool éthylique.

- 40 Ainsi dans la demande de brevet EP-A-547 727, il est décrit des compositions aqueuses pour aseptiser la peau et désinfecter les mains, comprenant 35% en poids d'alcool éthylique et 1% en poids de 1-(2-ethylhexyl)glycerylether.

- 45 Toutefois, dans le domaine cosmétique notamment, lorsqu'on cherche à éliminer ou limiter la présence des conservateurs traditionnellement employés tout en assurant une protection bactériologique convenable des compositions, on ne peut pas recourir à l'alcool éthylique; en effet, pour que la protection bactériologique par l'alcool éthylique soit efficace, il faut en utiliser de trop fortes proportions, à savoir au moins 35 à 40% en poids, et le plus souvent entre 60 et

80%, et à ces taux élevés en alcool éthylique, les compositions deviennent irritantes et desséchantes pour la peau ou le cuir chevelu, et ne peuvent pas être utilisées dans la plupart des compositions à usages capillaires ou corporels.

- 5 Le besoin existe donc encore à ce jour quant à pouvoir disposer de compositions présentant une activité microbicide propre, qui soient exemptes d'agents conservateurs classiques et qui contiennent en outre des quantités limitées, ou nulles, de monoalcools, en particulier d'éthanol.
- 10 Par quantités limitées, on vise plus particulièrement selon la présente invention, des quantités n'excédant pas 15% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

Ainsi, après de nombreuses recherches menées sur la question, la demanderesse a maintenant découvert, de façon totalement inattendue et

15 surprenante, qu'un système comprenant, dans un véhicule physiologiquement acceptable, au moins un polyol en C_2-C_6 associé à au moins un mono(C_3-C_9)alkyl-ou (C_3-C_9)alcényléther de glycérol, présentait intrinséquement une action antimicrobienne importante et synergique, permettant d'assurer, par sa seule présence, la conservation des compositions dans lesquelles il est introduit.

20 Cette découverte est à la base de la présente invention.

La présente invention a ainsi pour objet de nouvelles compositions résistant à, ou permettant de lutter contre, la dégradation microbienne, et qui sont caractérisées

25 par le fait qu'elles comprennent, dans un véhicule physiologiquement acceptable, un système microbicide contenant au moins un polyol en C_2-C_6 et au moins un mono(C_3-C_9)alkyl-ou (C_3-C_9)alcényléther de glycérol, lesdites compositions ne contenant pas plus de 15% en poids de monoalcool(s) aliphatique(s), et étant exemptes d'agents conservateurs.

30 La présente invention a également pour objet des compositions de ce type à usage cosmétique, dermatologique, pharmaceutique ou alimentaire.

La présente invention a enfin pour objet l'utilisation d'une association entre au

35 moins un polyol en C_2-C_6 et au moins un mono(C_3-C_9)alkyl-ou (C_3-C_9)alcényléther de glycérol, comme unique système microbicide dans des, ou pour la fabrication de, compositions cosmétiques, dermatologiques, pharmaceutiques ou alimentaires.

40 Mais d'autres caractéristiques, aspects, objets et avantages de l'invention apparaîtront encore plus clairement à la lecture de la description et des exemples qui suivent.

45 Le ou les polyols en C_2-C_6 qui peuvent être utilisés selon l'invention, sont choisis de préférence parmi la glycérine, le propylèneglycol, le butylèneglycol, l'isoprèneglycol, le sorbitol, ou un mélange de deux ou plusieurs de ces polyols.

Les mono(C₃-C₉)alkyl-ou (C₃-C₉)alcényléthers de glycérol utilisables dans le cadre de l'invention, sont des produits connus en soi et sont faciles à préparer; leur fabrication est décrite dans la littérature, en particulier dans E. Baer, H.O.L. Fischer - J. Biol. Chem. 140-397-1941.

5

Parmi ces mono(C₃-C₉)alkyl-ou (C₃-C₉)alcényléther de glycérol, on préfère mettre en oeuvre le 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol, le 3-[(heptyl)oxy]-1,2-propanediol, le 3-[(octyl)oxy]-1,2-propanediol et le 3-[(allyl)oxy]-1,2-propanediol.

- 10 Un mono(C₃-C₉)alkyléther de glycérol plus particulièrement préféré selon la présente invention est le 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol, vendu par la société SCHULKE & MAYR G.m.b.H. sous la dénomination commerciale SENSIVA SC 50.

- 15 Parmi les compositions résistant à la dégradation microbienne selon l'invention, on préfère celles dont le système microbicide comprend, dans un véhicule physiologiquement acceptable, soit une association entre la glycérine et du 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol, soit une association entre du propylèneglycol et du 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol, soit une association entre du
20 butylèneglycol et du 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol, soit enfin une association entre de l'isoprèneglycol et du 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol.

- De façon tout à fait surprenante, le système microbicide selon l'invention procède d'un effet de synergie, l'activité antimicrobienne de ce système s'étant en effet
25 révélée, à quantités comparables en produits actifs, nettement supérieure à celle du polyol en C₂-C₆ seul et à celle du mono(C₃-C₉)alkyl-ou (C₃-C₉)alcényléther de glycérol seul.

- Dans les compositions résistant à la dégradation microbienne selon la présente invention, le ou les polyols en C₂-C₆ sont généralement présents dans des
30 concentrations pondérales comprises entre environ 0,1 et 30%, de préférence entre environ 1 et 20%, et plus particulièrement encore entre environ 5 et 15%, le ou les mono(C₃-C₉)alkyl-ou (C₃-C₉)alcényléthers de glycérol sont généralement présents dans des concentrations pondérales comprises entre environ 0,1 et
35 10%, de préférence entre environ 0,5 à 5%, et plus particulièrement encore entre environ 0,5 et 1,5%, à chaque fois par rapport au poids total des compositions.

- Bien entendu les proportions entre le polyol en C₂-C₆ et le mono(C₃-C₉)alkyl-ou (C₃-C₉)alcényléther de glycérol sont de préférence ajustées de manière telle que
40 l'effet de synergie mentionné ci-dessus soit obtenu de manière optimale.

- Comme indiqué précédemment, les compositions selon l'invention présentent une quantité en monoalcool(s) aliphatique(s) qui n'excède pas 15% du poids total de la composition.
45 De préférence cette teneur n'excède pas 10% en poids, de préférence encore ne dépasse pas 5% en poids.

Selon un mode particulièrement préféré de réalisation des compositions selon l'invention, ces dernières sont substantiellement, ou, de préférence encore, totalement exemptes, de tout monoalcool aliphatique.

- 5 Le véhicule physiologiquement acceptable peut être un milieu aqueux épaissi ou non épaissi, une émulsion huile-dans-eau, une émulsion eau-dans-huile, ou autre.
- 10 Les compositions selon la présente invention, résistant à la dégradation microbienne, peuvent se présenter sous toutes les formes habituelles requises pour l'utilisation dans les domaines cosmétique, dermatologique, pharmaceutique ou alimentaire (dispersions et suspensions aqueuses, crèmes, gels, gel-crèmes, etc...).
- 15 Selon les utilisations envisagées, ces compositions peuvent également contenir d'autres ingrédients ou actifs bien connus de l'état de la technique du domaine considéré.
- 20 Des exemples concrets, mais nullement limitatifs, illustrant l'invention vont maintenant être donnés.

EXEMPLES :

On a préparé des compositions cosmétiques sous la forme de crèmes, de composition suivante :

5

Alcool cétylstéarylique (C16/C18 - 30/70)	4,8 g
Mélange de mono et distéarate de glycéryle (Cerasynth SD de I.S.P.)	2 g
Alcool cétylstéarylique (C16/C18 - 30/70) oxyéthyléné par 33 moles d'oxyde d'éthylène	1,2 g
Mélange de 2-éthylhexanoate de cétostéaryle / Myristate d'isopropyle (90/10)	4 g
Huile de silicone (Silbione Huile 70 047 V300 de Rhône Poulenc Silicones)	1,5 g
Alcool cétylique pur bidistillé	1,5 g
Alcool stéarylique	1 g
Huile de vaseline	15 g
3-[(2-éthylhexyl)oxy]-1,2-propanediol (Sensiva SC 50 de Schulke & Mayr G.m.b.H.) (actif 1)	x g
Polyol en C2-C6 (actif 2)	y g
Eau déminéralisée	qsp 100 g

- 10 L'activité antimicrobienne de ces formules a été évaluée sur 4 microorganismes : Escherichia coli (bactérie gram-), Pseudomonas aeruginosa (bactérie gram-), Streptococcus faecalis (bactérie gram+), Candida albicans (levure), au moyen d'un test adapté de la Pharmacopée Européenne (1991 - Efficacité de la protection antimicrobienne).

A l'instant initial T_0 , le taux d'inoculum (nombre de germes par gramme de produit) est d'environ 10^6 .

- 15 Après 48 heures de contact, on a effectué une nouvelle lecture du nombre de germes (T_{48}). On a déterminé l'activité microbicide de chaque formule en calculant la différence entre T_0 et T_{48} du nombre de germes restant. Cette différence (ou décontamination) est exprimée en Log.

- 20 On a réuni les résultats obtenus (selon la nature et les quantités d'actifs) dans les tableaux (I) (II) et (III) ci-dessous.

Dans ces tableaux, l'activité microbicide a été codée de la façon suivante :

- Augmentation du nombre de germes..... -
- 25 - Pas d'augmentation notable du nombre de germes et décontamination (D) partielle ($D \leq 1\text{Log}$)..... 0
- Décontamination (D) partielle ($1\text{Log} \leq D \leq 3\text{Log}$)..... +
- Décontamination (D) substantielle ($D \geq 3\text{Log}$)..... ++
- Décontamination totale..... +++

30

Tableau (I)

Crèmes	Microorganismes	<u>Escherichia coli</u>	<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	<u>Streptococcus faecalis</u>	<u>Candida albicans</u>
	crème sans actif	0	—	—	—
	crème + 14% glycérine	0	0	—	—
	crème + 1% SensivaSC50	+++	+	+	0
	crème + 1% SensivaSC50 + 14% glycérine	+++	+++	++	+

5

Tableau (II)

Crèmes	Microorganismes	<u>Escherichia coli</u>	<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	<u>Streptococcus faecalis</u>	<u>Candida albicans</u>
	crème sans actif	0	—	—	—
	crème + 14% propylèneglycol	+	+	—	—
	crème + 1% SensivaSC50	+++	+	+	0
	crème + 1% SensivaSC50 + 14% propylèneglycol	+++	++	+++	+++

10

Tableau (III)

Crèmes	Microorganismes	<u>Escherichia coli</u>	<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	<u>Streptococcus faecalis</u>	<u>Candida albicans</u>
	crème sans actif	0	—	—	—
	crème + 14% butylèneglycol	+	+	0	0
	crème + 1% SensivaSC50	+++	+	+	0
	crème + 1% SensivaSC50 + 14% butylèneglycol	+++	+++	+++	+++

15

20 Ces résultats démontrent que, dans les conditions du test, les crèmes ne renfermant que de la glycérine, du propylèneglycol ou du butylèneglycol, n'ont au plus, qu'une très faible activité de décontamination microbienne, et que lorsqu'elles renferment ces mêmes polyols cette fois associés à de faibles quantités de Sensiva SC50, leur activité de décontamination est totale, dans la plupart des cas, et révèle une action synergique.

REVENDEICATIONS

1. Compositions résistant à, ou permettant de lutter contre, la dégradation
5 microbienne, caractérisées par le fait qu'elles comprennent, dans un véhicule
physiologiquement acceptable, un système microbicide contenant au moins un
polyol en C_2-C_6 et au moins un mono(C_3-C_9)alkyl-ou (C_3-C_9)alcényléther de
glycérol, lesdites compositions ne contenant pas plus de 15% en poids de
10 monoalcool(s) aliphatique(s), et étant exemptes d'agents conservateurs.
2. Compositions selon la revendication 1, caractérisées par le fait que le ou les
polyols en C_2-C_6 sont choisis parmi, la glycérine, le propylèneglycol, le
butylèneglycol, l'isoprèneglycol, le sorbitol ou leurs mélanges.
- 15 3. Compositions selon les revendications 1 ou 2, caractérisées par le fait que
le ou les mono(C_3-C_9)alkyl-ou (C_3-C_9)alcényléthers de glycérol sont choisis parmi
le 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol, le 3-[(heptyl)oxy]-1,2-propanediol,
le 3-[(octyl)oxy]-1,2-propanediol et le 3-[(allyl)oxy]-1,2-propanediol.
- 20 4. Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes,
caractérisées par le fait que le système microbicide est choisi parmi le 3-[(2-
ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol associé à la glycérine, le 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-
1,2-propanediol associé au propylèneglycol, le 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-
propanediol associé au butylèneglycol, le 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol
25 associé à l'isoprèneglycol.
5. Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes,
caractérisées par le fait que le ou les polyols en C_2-C_6 sont présents dans des
concentrations comprises entre environ 0,1 et 30% en poids par rapport au poids
30 total de la composition.
6. Compositions selon la revendication 5, caractérisées par le fait que le ou les
polyols en C_2-C_6 sont présents dans des concentrations comprises entre environ
1 et 20% en poids par rapport au poids total de la composition.
- 35 7. Compositions selon la revendication 6, caractérisées par le fait que le ou les
polyols en C_2-C_6 sont présents dans des concentrations comprises entre environ
5 et 15% en poids par rapport au poids total de la composition.
- 40 8. Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes,
caractérisées par le fait que le ou les mono(C_3-C_9)alkyl-ou (C_3-C_9)alcényléthers
de glycérol sont présents dans des concentrations comprises entre environ 0,1 et
10% en poids par rapport au poids total de la composition.
- 45 9. Compositions selon la revendication 8, caractérisées par le fait que le ou les
mono(C_3-C_9)-ou (C_3-C_9)alcényléthers de glycérol sont présents dans des
concentrations comprises entre environ 0,5 et 5% en poids par rapport au poids
total de la composition.

10. Compositions selon la revendication 9, caractérisées par le fait que le ou les mono(C₃-C₉)alkyl-ou (C₃-C₉)alcényléthers de glycérol sont présents dans des concentrations comprises entre environ 0,5 et 1,5% en poids par rapport au poids total de la composition.
11. Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées par le fait qu'elles ne contiennent pas plus de 10% en poids de monoalcool(s) aliphatique(s).
12. Compositions selon la revendication 11, caractérisées par le fait qu'elles ne contiennent pas plus de 5% en poids de monoalcool(s) aliphatique(s).
13. Compositions selon la revendication 12, caractérisées par le fait qu'elles sont exemptes de monoalcool aliphatique.
14. Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées par le fait que le véhicule physiologiquement acceptable est un véhicule aqueux épaissi ou non épaissi, une émulsion huile-dans eau ou une émulsion eau-dans huile.
15. Utilisation des compositions telles que définies à l'une quelconque des revendications précédentes, comme unique système microbicide, dans des, ou pour la fabrication de, compositions cosmétiques, dermatologiques, pharmaceutiques ou alimentaires.

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2729050
inventeur
national

FA 511487
FR 9502134

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP-A-0 524 548 (HENKEL KGAA) 27 Janvier 1993 * page 2, ligne 54 - page 3, ligne 8 * * page 3, ligne 10 - ligne 12 * ---	1,2,5-8, 11-15
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 112, no. 8, 19 Février 1990 Columbus, Ohio, US; abstract no. 62602, * abrégé * & JP-A-01 106 825 (TERUMO/KAO) 24 Avril 1989 ---	1,2, 11-15
X	DE-A-41 40 474 (SCHUELKE & MAYR GMBH) 17 Juin 1993 * page 2, ligne 23 - ligne 34 * * page 3, ligne 50 - ligne 59 * * page 4; exemple 4 * * page 5; exemple 6 * ---	1-6,8,9, 11-14
X	EP-A-0 593 897 (ASTA MEDICA AG) 27 Avril 1994 * page 2, ligne 42 - ligne 45 * * page 3, ligne 27 - ligne 29 * * page 6, ligne 40 - ligne 42 * ---	1,11-14
E	DE-C-42 40 674 (SCHUELKE & MAYR GMBH) 24 Mars 1994 * revendications 1,3,10 * ---	1,3,14
D,A	EP-A-0 547 727 (SCHUELKE & MAYR GMBH) 23 Juin 1993 * le document en entier * ---	1-15
A	WO-A-93 11777 (UNIV TEMPLE) 24 Juin 1993 * page 3, ligne 1 - ligne 25 * * page 5, ligne 1 - ligne 11 * * page 9, ligne 12 - ligne 22 * ---	1-15
-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
22 Novembre 1995		Lamers, W
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un ou de plusieurs revendications ou arrière-plans technologiques généraux O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1
EPO FORM 150 (3.82) (P04C13)

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche2729050
numéro de dépôt
nationalFA 511487
FR 9502134

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	WO-A-93 16737 (SIMMONS PAUL L) 2 Septembre 1993 * le document en entier * -----	1-15
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL.4)
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
22 Novembre 1995		Lamers, W
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'ensemble d'un ensemble une revendication ou un état de la technique générale O : divulgation non écrite P : document intermédiaire</p> <p>T : théorie en principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1503 Q1.1 (P04C13)